Health Canada Santé Canada

GUIDANCE FOR INDUSTRY

Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)

ICH Topic S4A

Published by authority of the
Minister of Health

Date Adopted by the TPP	1999/12/16
Effective Date	2000/03/24

Therapeutic Products Programme
Guidance Document

Canada

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

Our mission is to ensure that the drug, medical devices, and other therapeutic products available in Canada are safe, effective and of high quality and that narcotic and restricted substances are not abused or diverted from legitimate uses.

Therapeutic Products Programme

THERAPEUTIC PRODUCTS PROGRAMME WEBSITE
(TP-Web)

LET YOUR COMPUTER DO THE SEARCHING!

... Need to know how to market a new drug in Canada?

... Want information on the drug regulatory process?

... Need to know what the newest drugs on the Canadian market are?

... Want direct access to forms and policies?

... Need to know the requirements for labelling drugs?

All this and more is available on the

Therapeutic Products Programme Website
at
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

© Minister of Public Works and Government Services Canada 2000

Available in Canada through
Health Canada - Publications
Brooke Claxton Building, A.L. #0913A
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Tel: (613) 954-5995
Fax: (613) 941-5366

Également disponible en français sous le titre : *Durée des essais de toxicité chronique chez les animaux (essais de toxicité chez les rongeurs et les autres animaux)*

Catalogue No. H42-2/67-17-1999E
ISBN 0-662-28444-5

FOREWORD

This guidance has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. The ICH Steering Committee has endorsed the final draft and recommended its adoption by the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

In adopting this ICH guidance, the Therapeutic Products Programme (TPP) endorses the principles and practices described therein. This document should be read in conjunction with the accompanying covering letter and with the relevant sections of other applicable Programme guidances.

Guidance documents are meant to provide assistance to industry and health care professionals on **how** to comply with the TPP policies and governing statutes and regulations. They also serve to provide review and compliance guidance to TPP staff, thereby ensuring that the Programme's mandate is implemented in a fair, consistent and effective manner.

Guidance documents are administrative instruments not having force of law and, as such, allow for flexibility in approach. Alternate approaches to the principles and practices described in this document ***may be*** acceptable provided they are supported by adequate scientific justification. Alternate approaches should be discussed in advance with the Programme to avoid the possible finding that applicable statutory or regulatory requirements have not been met.

As a corollary to the above, it is equally important to note that the Programme reserves the right to request information or material, or define conditions not specifically described in this guidance, in order to allow the Programme to adequately assess the safety, efficacy or quality of a therapeutic product. The TPP is committed to ensuring that such requests are justifiable and that decisions are clearly documented.

1. OBJECTIVE

The objective of this guidance is to set out the considerations that apply to chronic toxicity testing in rodents and non rodents as part of the safety evaluation of a medicinal product. Since guidance is not legally binding, an applicant may submit justification for an alternative approach.

2. SCOPE

This guidance has been prepared for the development of medicinal products with the exception of those already covered by the ICH Guidance on Safety Studies for Biotechnological Products, e.g. Monoclonal antibodies, recombinant DNA proteins.

3. BACKGROUND

During the first International Conference on Harmonisation in 1991, the practices for the testing of chronic toxicity in the 3 regions (EU, Japan, and US) had been reviewed. Arising from this it emerged that there was a scientific consensus on the approach for chronic testing in rodents, supporting the harmonised duration of testing of 6 months. However, for chronic toxicity testing in non-rodents, there were different approaches to the duration of testing.

The lack of harmonised duration led to the need for pharmaceutical companies to perform partially duplicative studies for both 6 and 12 months duration when developing new medicinal products. As the objective of ICH is to reduce or eliminate the need to duplicate testing during development of medicinal products and to ensure a more economical use of material, animal and human resources, while at the same time maintaining safeguards to protect public health, further scientific evaluation was undertaken.

Each of the regulatory authorities in EU, Japan and US undertook a review to determine whether a single duration for chronic toxicity testing in non-rodents could be identified. From this analysis it emerged that in 16 cases a more detailed evaluation of 6 versus 12 months data should be undertaken. This evaluation was conducted as a joint exercise by the competent authorities in the 3 regions.

In some of the cases analysed at the tripartite meetings, there were no additional findings at 12 months. For some other cases, there was not complete agreement among the regulators with respect to the comparability in study design and conduct to allow assessment of whether there were differences in the findings at 6 and 12 months due to duration of treatment alone.

In a number of cases there were findings observed by 12 months, but not by 6 months. It was concluded that these would, or could have been detected in a study of nine months duration. Varying degrees of concern for the differences in findings detected between the studies of different durations were expressed. An agreement on the clinical relevance of these findings could not be reached.

Studies of 12 months duration are usually not necessary and studies of shorter than 9 months duration may be sufficient.

In the EU, studies of 6 months duration in non-rodents are acceptable according to Council Directive 75/318/EEC, as amended. To avoid duplication, where studies with a longer duration have been conducted, it would not be necessary to conduct a study of 6 months.

4. GUIDANCE ON DURATION OF CHRONIC TOXICITY TESTING FOR TRIPARTITE DEVELOPMENT PLAN

Arising from the extensive analysis and review of the above mentioned data in non-rodents and based upon the achievements of ICH1 for testing in rodents, and so as to avoid duplication and follow a single development plan for chronic toxicity testing of new medicinal products, the following studies are considered acceptable for submission in the 3 Regions:

1) Rodents: a study of 6 months duration;

2) Non-rodents: a study of nine months duration.

Santé Canada Health Canada

LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Durée des essais de toxicité chronique chez les animaux (Essais de toxicité chez les rongeurs et les autres animaux) ICH thème S4A

Publication autorisée par le ministre de la Santé

Date d'approbation par le PPT	1999/12/16
Date d'entré en vigueur par le PPT	2000/03/24

Programme des produits thérapeutiques

Canada

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada.

Notre Mission: Faire en sorte que les médicaments, les instruments médicaux et les autres produits thérapeutiques disponibles au Canada soient sûrs, efficaces et de grande qualité et que les stupéfiants et drogues d'usage restreint ne fassent l'objet d'aucun abus et ne soient pas détournés de leurs usages légitimes.

Programme des produits thérapeutiques

LE SITE WEB DU PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES (Web-PT)

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web du programme des produits thérapeutiques
à
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2000

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Duration of Chronic Toxicity Testing in Amimals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)

N° de catalogue H42-2/67-17-1999F
ISBN 0-662-84258-8

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Programme.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques du PPT et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel du PPT lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer le mandat du Programme d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le Programme pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que le Programme se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin d'être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Le PPT s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

1. OBJECTIF

L'objectif des présentes lignes directrices est d'établir les considérations qui s'appliquent aux essais de toxicité chronique chez les rongeurs et les autres animaux dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité d'un produit médical. Étant donné que les lignesdirectrices n'a pas force obligatoire, un demandeur peut tenter de justifier une autre approche.

2. PORTÉE

Les présentes lignes directives vise la mise au point de produits médicaux, sauf ceux déjà visés par les lignes directrices de l'ICH sur les études de l'innocuité des produits biotechnologiques, p. ex les anticorps monoclonaux et les protéines issues de l'ADN recombinant.

3. CONTEXTE

Lors de la première Conférence internationale sur l'harmonisation en, 1991, on a révisé les pratiques en matière d'étude de la toxicité chronique dans les 3 régions (CE, Japon et É.-U.). On a obtenu un consensus scientifique au sujet d'une durée harmonisée de 6 mois pour les essais de la toxicité chronique chez les rongeurs. Toutefois, dans le cas des essais de la toxicité chronique chez d'autres animaux, les approches variaient en ce qui concerne la durée des essais.

L'absence d'une durée harmonisée a obligé les entreprises pharmaceutiques à répéter partiellement des études pour des durées de 6 et de 12 mois dans la mise au point de nouveaux produits médicaux. Étant donné que l'ICH s'est donnée comme objectif de réduire ou d'éliminer la nécessité de répéter les essais durant la mise au point de produits médicaux afin d'assurer une utilisation plus économique du matériel, des animaux et des ressources humaines tout en continuant à protéger la santé du public, on a poussé plus loin l'évaluation scientifique.

Les autorités réglementaires de la CE, du Japon et des É.-U. ont entrepris une étude pour déterminer s'il était possible d'en arriver à une durée unique des essais de toxicité chronique chez d'autres animaux que les rongeurs. On a déterminé que dans 16 cas, il fallait effectuer une évaluation plus détaillée des données de 6 mois comparativement à celles de 12 mois.
Les autorités compétentes des 3 régions ont effectué conjointement cette évaluation.

Dans certains cas analysés lors des réunions tripartites, on n'a observé rien de nouveau au bout de 12 mois. Dans d'autres cas, les autorités réglementaires n'étaient pas toutes d'accord pour affirmer que le protocole expérimental et les expériences elles-mêmes étaient suffisamment comparables pour que des différences dans les données de 6 mois et de 12 mois puissent être attribuées uniquement à la durée du traitement.

Dans un certain nombre de cas, on a obtenu des résultats après 12 mois que l'on n'avait pas obtenus après 6 mois. On a conclu que ces résultats auraient ou pourraient avoir été détectés dans une étude d'une durée de neuf mois. Les autorités étaient préoccupées à divers degrés par les différences observées entre les études dont la durée était différente. Elles ne se sont pas entendues sur l'importance clinique de ces résultats.

Les études de 12 mois ne sont habituellement pas nécessaires et celles d'une durée de moins de 9 mois peuvent se révéler suffisantes. Dans la CE, les études de 6 mois chez les animaux autres que les rongeurs sont acceptables en vertu de la Directive du Conseil 75/318/CEE modifiée. Pour éviter le dédoublement, il n'est pas nécessaire d'effectuer une étude de 6 mois lorsqu'une étude de plus longue durée a été effectuée.

4. LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT LA DURÉE DES ESSAIS DE TOXICITÉ CHRONIQUE DANS LE CADRE DU PLAN DE DÉVELOPPEMENT TRIPARTITE

Après une étude et une analyse poussées des données susmentionnées chez les animaux autres que les rongeurs et d'après les résultats de l'ICH pour les essais chez les rongeurs, et dans le but d'éviter les dédoublements et d'avoir un seul plan de développement pour les essais de la toxicité chronique des nouveaux produits médicaux, les études suivantes sont considérées acceptables dans les 3 régions :

1) Rongeurs : étude d'une durée de 6 mois;

2) Autres animaux : étude d'une durée de 9 mois.